

SECTION 5. MEDICAL BIOCHEMISTRY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.5.1

5.1 Біохімізм обміну ретинолу в слизовій тонкого кишечника за умов різного забезпечення організму вітаміном А, іонізуючого опромінення і канцерогенезу

Протягом багатьох років вітамін А знаходиться в полі зору дослідників. На сьогодні встановлена його структура, вивчені шляхи перетворення каротиноїдів у вітамін А в організмі і його біологічна роль в процесі зору. Відомо, що вітамін А необхідний для функціонування імунної системи [172], нормального репродукування та диференціювання епітеліальних тканин, для формування та росту кісток, а також для структурної організації і цілісності біологічних мембран. Проте біохімічні молекулярні механізми дії вітаміну А, а також деякі сторони обміну ретинолу і його похідних, власне, питання всмоктування і перетворення вітаміну А та його ефірів в кишечнику залишаються ще до кінця не виясненими [173, 174].

Біологічною активністю вітаміну А володіють хімічно споріднені сполуки - ретиноїди, куди входять: ретинол (вітамін А-спирт), ретиналь (вітамін А-альдегід) ретиноєва кислота (вітамін А-кислота) та їх ефіри, які проявляють різносторонній вплив на організм.

Вказані похідні вітаміну А забезпечують строге продовження тієї чи іншої специфічної дії вітаміну А. Так, в процесах фоторецепції бере участь ретиналь у вигляді 11-цис-ізомеру [175]. Напевно, вітамін А крім його функції в зоровому акті приймає участь в процесах диференціації і також впливає на структуру та функцію мембран і ряд метаболічних систем клітини [176].

Ретельний аналіз фактичного матеріалу, стосовно біологічної функції вітаміну А (крім участі його в акті зору) не дозволяє дати остаточної та чіткої відповіді на питання про те, як діє вітамін А в клітині і яка його конкретна метаболічна функція. За своїми фізико-хімічними властивостями він є ліпідом, на одному кінці молекули якого розміщене ліпофільне β -йононове кільце, а на

іншому – гідрофільна спиртова група. Подібною властивістю володіють багато ліпідів, що входять в склад біологічних мембран. Вітамін А подібно ліпідам розподіляється між олійною і міцелярними фазами кишкового вмісту. Харчові ефіри ретинолу частково гідролізуються в олійній фазі панкреатичною ретинілпальмітатгідролазою. Потім звільнений ретинол і залишок частини його ефірів переходить у міцелярну фазу. Жовчні кислоти поряд зі стабілізацією міцел беруть участь в транспорті останніх до клітин слизової оболонки. При цьому щіткова облямівка її в тонкому кишечнику легко захоплює ретинол і його ефіри із міцелярної фази. Вільний ретинол безпосередньо транспортується в епітеліальну клітину слизової оболонки, а ефіри ретинолу із міцелярної фази гідролізуються кишковою ретинілефіргідролазою, яка розміщена на зовнішній поверхні мембранної облямівки, після цього звільнений ретинол транспортується всередині епітеліальної клітини. [177].

Це стало основою для припущення про можливу роль вітаміну А як структурного компоненту біологічних мембран. Така точка зору стала домінуючою після того, як було виявлено, що надлишок вітаміну А призводить до вивільнення кислих гідролаз із лізосом клітин [178].

Так, *in vitro* ретинол виразно пошкоджує мембрани лізосом, солюбілізуючи кислі протеази і кислу фосфатазу, які інтенсивно виходять із лізосом в середовище інкубації. В цьому відношенні ретинол більш специфічний, ніж інші представники вітаміну А. Пізніше було встановлено, що ретинол знижує стабільність мембран мітохондрій, в результаті набухання яких відбувається солюбілізація малатдегідрогенази [179]. Під дією вітаміну А *in vitro* пошкоджуються мембрани ядер і цитоплазми фібробластів, а також інших клітин ембріонів курчат, порушується структурна цілісність тіней еритроцитів, внаслідок чого еритроцити втрачають гемоглобін, тобто відбувається гемоліз.

Посилене вивільнення деяких ферментів із лізосом клітин печінки та нирок виявлено також і за А-авітамінозу щурів. Отримані дані дозволили зробити висновок, що ретинол є фактором підтримання структурної цілісності клітинних мембран головним чином мембран лізосом через те, що останні

страждають і через недостатність і через надлишок вітаміну А. Обидва цих факторів (недостатність і надлишок вітаміну А) викликають вихід ферментів в оточуюче середовище [180]. Згадані експериментальні спостереження дозволили авторам [181] сформулювати уявлення про мембранну функцію вітаміну А, згідно якому вітамін А сприяє утворенню глобулярних структур в молекулах, завдяки цьому полегшуючи вивільнення ферментів (як у випадку з лізосомами) та виведення продуктів обміну клітини в позаклітинне середовище. Збільшуючи чи знижуючи долю глобул в ліпідному шарі плазматичних мембран, вітамін А може регулювати піноцитоз, секрецію білку та мукоїдів. Боковий ланцюг вітаміну А може виконувати важливу роль у специфічних реакціях, що протікають на поверхні мембран субклітинних органел, наприклад у гідроксилуванні адренкортикостероїдних гормонів і в біосинтезі глікопротеїдів.

Проте в літературних джерелах є інші дані, які в загальному не відкидають уявлення цих авторів, але протирічать багатьом фактам, на яких ґрунтуються ці уявлення [182]. Виявляється, не завжди можна ототожнювати явища, викликані надлишком вітаміну, з його фізіологічною дією. Так, наприклад, α -ретинол, який відрізняється від вітаміну А лише зміщенням подвійного зв'язку, здатний викликати також зміни у біологічних мембранах, як і вітамін А, майже не володіючи біологічною активністю [183]. Тому в дослідях з надлишком вітаміну А тільки ті зміни можуть мати значення для розуміння механізму його дії, які з упевненістю можна віднести до фізіологічних. Теорія вказує лише на один із можливих варіантів участі вітаміну А у функціонуванні мембран. Не дивлячись на це, вона все ж таки зіграла позитивну роль, стимулювавши дослідження з виявлення вітаміну А в складі біологічних мембран.

Перші повідомлення про наявність вітаміну А в мембранних структурах печінки належить Roels із співавт. [184], які, фракціонуючи мембрани центрифугуванням в лінійному градієнті густини сахарози і згодом, визначаючи в отриманих фракціях вміст вітаміну А, встановили нерівнозначну його кількість у фракціях, а в деяких фракціях повну його відсутність. Наявні інші

повідомлення про присутність вітаміну А в біологічних мембранах [185]. Так, радіоактивну мітку виявили в ендоплазматичному ретикулумі і плазматичних мембранах печінки, а також в тінях еритроцитів після внутрішньочеревного введення щурам 14,15- C^{14} -ретинолу. Проте ці дослідження не дозволили в'ясувати, чи включається сам інтактний вітамін А, чи продукти його розпаду, бо C^{14} і C^{15} атоми молекули могли декарбоксилуватися і попадати в інші сполуки, та разом з ними і в мембрани.

Найпереконливіші дані, отримані в дослідженнях Мас і співроб. [186], з використанням 11,12- C^{14} -ретинолацетату. Через 15 год після введення А-авітамінозним щурам вітаміну А були виділені фракції плазматичних мембран в ендоплазматичному ретикулумі печінки, плазматичні мембрани нирок і оболонки еритроцитів. Вміст вітаміну А в цьому випадку в мембранах коливався в межах 0,003-0,006 мкг/мг безбілкового азоту. Тіні еритроцитів практично не містили вітаміну. Причому радіоактивна мітка міцно зв'язувалась зі структурами мембран. При обробці останніх н-гексаном екстрагували біля 7%, а сумішшю хлороформ-метанол – 90% вітаміну А. В останньому випадку 2,5% радіоактивності виявляли в білковому залишкові мембран.

Все це дозволило припустити, що ця частина вітаміну А, можливо, асоційована з білком мембран з допомогою шифових зв'язань як у родопсині. Тришарова хроматографія хлороформ-метанолового екстракту показала, що переважними формами вітаміну А в мембранах є ретинол і ретиноева кислота. Крім цих сполук велика кількість радіоактивного матеріалу затримувалась і на точці нанесення, не піддаючись розділенню. Хімічна природа вказаних компонентів не була встановлена.

Таким чином, наявність вітаміну А в складі плазматичних і ендоплазматичних мембран можна вважати твердо встановленим фактом. Проте істинна його роль в мембранах потребує розшифрування. Тим більш, що функції мембран, до складу яких, можливо входить вітамін А, досить багатогранні і на сьогодні вивчені далеко не повністю. Невідомі також і фізико-хімічні основи взаємодії вітаміну А з білковими і ліпідними компонентами мембран. Тому поки

що важко встановити справжню роль вітаміну А в біологічних мембранах. Враховуючи, що кількість його в мембранах надто незначна порівняно з іншими ліпідами, можна вважати, що він виконує якусь особливу функцію, що різко відрізняється від функції основної маси структурних компонентів біомембран [187].

У зв'язку з цим вважають, що ретинол активно вмішується в обмінні перетворення фосфоліпідів мембран. Так, при дефіциті вітаміну А або при його надлишковому введенні в організм суттєво порушується обмін фосфоліпідів, що ймовірно, лежить в основі пригнічувальної дії ретинолу на активність мембранозв'язаних фосфоліпідзалежних сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази) ферментів мітохондрій, але не розчинних їх ферментів (малат- і глутаматдегідрогеназ) в дослідях *in vitro*. Прямими вказівками на порушення обміну фосфоліпідів при гіпервітамінозі А та А-авітамінозі щурів служать дані про значну зміну активності нейтральних фосфоліпаз А [188].

Сказане, проте, не означає, що мембранні ефекти вітаміну А пов'язані виключно з фізико-хімічними механізмами, як, наприклад, виражені поверхнево-активні властивості ретинолу, що доказано в дослідях на штучних мембранах.

В одній із установлених концепцій про дестабілізуючій ролі вітаміну А в біологічних мембранах особливе значення приділяється здатності ретинолу стимулювати процеси пероксидації ліпідів мембран. В основу цієї концепції покладена особливість хімічної будови ретинолу і його здатність до самоокиснення. Проте експерименти продемонстрували зовсім суперечливу картину. *In vitro* і при введенні тваринам надлишку вітаміну А різко пригнічується NADPH- і аскорбатзалежне перекисне окиснення ліпідів мікросом клітин печінки. Наявні прямі вказівки на антиоксидантні властивості ретинолу [189], які пояснюють те, що руйнівний вплив вітаміну на ліпопротеїдні мембрани пов'язаний не зі стимуляцією ним пероксидного окиснення ліпідів, а, навпаки – з його здатністю у фізіологічних концентраціях регулювати цей процес в мембранах.

В якій мірі відмічена здатність вітаміну А діяти на стабільність різних типів біологічних мембран відображає його фізіологічні функції? Питання це поки що залишається відкритим. При розгляді мембранної функції ретинолу не слід забувати і про ретинолзв'язуючі білки (РЗБ), завдяки яким він переноситься із печінки в різні тканини і органи. Значить, у взаємодіях вітаміну А з клітинними мембранами первинним фактором виступає не вільний ретинол, а вітамін А, зв'язаний зі специфічним білком. Це вказує на наявність на клітинних мембранах специфічних рецепторів, що «впізнають» ретинол у складі зв'язуючого його білку та граючих важливу роль у проникненні ретинолу через мембрану [190].

Всмоктування вітаміну являє собою процес, який включає в себе емульгування і гідроліз його ефірів в просвіті шлунково-кишкового тракту, адсорбцію ретинолу щітковою облямівкою і транспорт його в клітини слизової оболонки, реестерифікацію ретинолу в них і наступне надходження вітаміну А в печінку [191]. Всмоктування вітаміну А відбувається головним чином в тонкому кишечнику, переважно в його верхньому відділі. Це пов'язано, напевно, з топографією активності ферментів, що приймають участь у гідролізі, всмоктуванні і ресинтезі ефірів ретинолу в кишечнику. Гідроліз незначної частини перорально введених ефірів вітаміну А і всмоктування останнього здійснюється, напевно, в шлунку. Це припущення підтвердилось в дослідях з міченими препаратами вітаміну А. Так, було показано, що через дві години після внутрішлункового введення щурам з перев'язаним шлунком вітаміну А, міченого $0,01 \text{ мКі}^{14}\text{С}$, в спиртовому розчині або у вигляді ацетату, мітка виявлялась в неомиленій фракції екстрактів печінки і сироватці крові [192].

Вітамін А в нормальних умовах при використанні його у фізіологічних дозах всмоктується майже повністю. Так, 93% перорально введеного курчатам ацетату вітаміну А всмоктувалось протягом 1 год, 4% невсмоктаного до цього часу вітаміну А виявилось в стінці шлунку і кишечнику, а 3% - в їх вмісті [193].

Прийом смаженої їжі, а також стимуляція процесу травлення покращують всмоктування вітаміну А. Це переконливо було показано на щурах з фістулою жовчного протоку, в яких відсутність жовчі різко знижувало всмоктування

вітаміну А в кишечнику. Значення жовчі при цьому, напевно, полягає в тому, що вона завдяки вмісту в ній природних детергентів диспергує і емульгує ефіри ретинолу, внаслідок чого полегшуються процеси гідролізу і всмоктування останніх. Про позитивну роль жовчі в процесах абсорбції ретинолу свідчить також швидкий розвиток ознак гіповітамінозу А при деяких захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів, що, без сумніву, слід враховувати при лікуванні цих захворювань.

Емульгування ретинолу є необхідним етапом в процесі всмоктування його шлунково-кишковим трактом. Природні джерела вітаміну А містять його переважно у вигляді ефірів. В зв'язку з цим разом з їжею в організм поступають головним ефіри вітаміну А, переважно у вигляді пальмітату. Загальноприйнятою є думка про те, для ефективнішого всмоктування ефіри ретинолу повинні гідролізуватися в просвіті шлунково-кишкового тракту. Подібне припущення з'явилося вже після перших досліджень, в яких був показаний інтенсивний гідроліз ефірів ретинолу в кишечнику. Проте багато питань гідролітичного розщеплення ефірів вітаміну А в процесі всмоктування в кишечнику залишаються невиясненими. Існувала думка про те, що ефіри вітаміну А на піддаються гідролізу в процесі всмоктування в кишечнику. Таке протиріччя було пов'язане з тим, що ефіри ретинолу їжі не ідентифікувались з ефірами, які синтезуються в клітинах слизової оболонки кишечника.

Про необхідність гідролізу ефірів вітаміну А в шлунково-кишковому тракті до його всмоктування свідчила значна кількість вільного ретинолу в кишковому вмісті щурів і курчат після перорального введення їм ефірів ретинолу у вигляді ацетату і пальмітату. Це положення в подальшому знайшло підтвердження при проведенні досліджень *in vitro* з вивернутою кишковою петлею [194]. Власне показано, що при інкубації кишкової петлі в середовищі, що містить ефіри вітаміну А, проходив інтенсивний гідроліз цих ефірів з наступним накопиченням в інкубаційному середовищі вільного ретинолу. Додавання в середовище таких інгібіторів ферменту гідролізу ефіру ретинілпальмітату – ретинілпальмітатгідролази, як тетраетилпірофосфат або

диізопропілфлуорофосфат, приводило при цьому не тільки до припинення гідролізу ефірів ретинолу, але і до суттєвого порушення всмоктування вітаміну А.

Пошуки різних способів впливу на обмін вітаміну А зв'язані перш за все з проблемою його всмоктування із тонкого кишечника в кров, де здійснюється подальше перетворення ретинолу і його ефірів, які відіграють суттєву роль в організмі людини і тварин.

Відомо, що мембрани щіткової облямівки мікрроворсинок беруть участь в ряді активних транспортних процесів і відіграють важливу роль у визначенні їх швидкості та специфічності. Ці мембрани здатні поглинати вітамін А, який потім переноситься в цитоплазму.

Припускається, що частина вітаміну А асоційована з білком мембран зв'язком за типом шифових основ, як в родопсині. Внаслідок дисбалансу вітаміну А в організмі може порушитись структура мембран мікрроворсинок і, отже, всмоктування і дальший метаболізм вітаміну А та його форм. Крім цього, метаболічне перетворення ретинолу і його ефірів залежать від функціонального стану шлунково-кишкового тракту, який може змінюватись не тільки від забезпеченості організму вітаміном А, але і від дії таких факторів, як іонізуюча радіація і канцерогенез, які викликають патологічні стани, в тому числі симптоми гіповітамінозу А.

Зміна шлунково-кишкового тракту займає одне з суттєвих місць в загальній картині променевого ураження. В клініці променевої хвороби симптоми ураження шлунку та кишечника з'являються першими і залишаються найбільш вираженими протягом всієї хвороби. Епітелій кишечника – високо радіочутлива тканина, і ступінь його ураження у щурів та мишей залежить від дози опромінення. У різних видів тварин дози, що викликають розвиток шлунково-кишкового синдрому, неоднакові, що може бути пов'язано з радіочутливістю клітин кишкового епітелію, а також з різними за часом генераціями клітин [195].

Поряд із зниженням всмоктування кишечником харчових речовин помічено підвищення проникливості в кров через кишечник мікробів і токсинів, що є однією із причин пригнічення функції багатьох систем організму і особливо функцій кровотворних органів. В результаті наступає пригнічення гемопоезу і всі, пов'язані з цим, загальні зміни в організмі аж до розвитку сепсису.

Відомо, що в опроміненому організмі відбуваються суттєві біохімічні порушення, зокрема, різко змінюється синтез білку, що, можливо, знаходить відображення в зниженні мітотичної активності клітин різних тканин. Особливий інтерес представляє вивчення взаємозв'язку мітотичної активності і синтезу білку в тканинах з високим ступенем оновлення своїх структур (слизова оболонка тонкого кишечника) [196], оскільки ефект радіаційного ураження в таких тканинах найбільш виражений. Разом з тим відомо, що використання радіопротекторів значно знижує ефект радіаційного ураження.

Ці факти зайвий раз говорять про залежність білкового обміну від функціонального стану органів травного тракту і про участь останніх в процесі міжорганного обміну білка. Не дивлячись на те, що в останні роки питанню вивчення гострої форми променевої хвороби приділяється немало уваги, багато сторін патогенезу кишкового синдрому залишаються невиясненими. Велике значення в цьому плані представляє дослідження процесу біосинтезу білку в слизовій оболонці кишечника.

Початкове після променевого пригнічення і наступна інтенсифікація синтезу білка в ядрах перш за все може бути пояснена глибокими змінами, що відбуваються в слизовій оболонці кишечника. Разом з тим добре відомо, що променева хвороба супроводжується значними змінами біосинтезу білка.

Подібний зв'язок білкового і нуклеїнового обміну в слизовій кишечника та наступне порушення цих процесів, а також наявність в слизовій складного рецепторного апарату пояснює високу чутливість ділянки живота до іонізуючого випромінювання [197].

Стан ферментоутворення в слизовій оболонці тонкого кишечника та активність ферментів на її поверхні виявились добрим показником процесів променевого ураження і відновних процесів у кишечнику.

У зв'язку з тим, що морфологічним субстратом мембранного травлення є щіткова облямівка кишкового епітелію, в якій просторово об'єднуються процеси кінцевого гідролізу поживних речовин та всмоктування, виникла необхідність перш за все, вивчити вплив протічного випромінювання в той період, коли починається утворення ворсинок і мікроросинок.

Активність різних ізоферментів слизової тонкого кишечника щурів по різному змінюється під час розвитку кишкового синдрому, викликаного локальним опроміненням живота. Ці зміни можна пояснити зміною вмісту в слизовій покривній клітин, опромінених в різні періоди їх функціонування, а також зростанням деструктивних процесів в епітеліальних покриттях слизової оболонки [198]. Із вище наведених фактів можна зробити висновок про достатньо високу чутливість травних ферментів до проникливої радіації.

За останні роки було досягнуто значних успіхів в галузі дослідження функцій мембран. І хоча множинні проблеми цієї галузі залишаються ще спірними, проте зараз ні у кого не виникає сумнівів про виключно важливу роль мембран в саморегуляції та підтримці життєвих процесів у живій клітині. Звідси зрозумілий зростаючий інтерес радіобіологів до дослідження впливу радіації на мембрани та зв'язані з ними обмінні процеси [199,200].

Радіоураження різних мембранних систем клітини в одних і тих самих мембранних структурах в різних клітинах неоднакова. Проблема функціональної та структурної гетерогенності клітинних мембран висвітлена в деяких роботах [201]. Сама мембрана і включені в неї системи ферментів настільки радіочутливі, що за порівняно невеликих доз спостерігаються помітні фізико-хімічні зсуви, і, природно, вони тягнуть за собою порушення метаболізму живої клітини.

Вільнорадикальне пероксидне окиснення ліпідів біомембран – найважливіший фактор радіаційної загибелі клітин. Мембрани лізосом і мітохондрій меланоми та клітин Hela також відрізняються радіочутливістю.

Слід зауважити, що в літературі є дуже розрізнені і в багато чому суперечливі дані про дію недостатності та масивних доз вітаміну А, а також іонізуючого випромінювання та пухлинного росту на вміст і перетворення ретинолу і його ефіру в клітинах слизової. Все це свідчить про необхідність диференційованого підходу до вивчення тонких механізмів пошкодження клітинних мембран під впливом іонізуючих випромінювань. Під впливом радіації змінюється не тільки проникливість клітинних і субклітинних мембран, але і цілих тканин організму, причому зміна проникливості останніх, напевно, дуже складна, що може бути пов'язано із зміною структури мембран і метаболізму клітин, які складають тканину, а також із зміною проникливості міжклітинної речовини.

Інтерес до питань профілактики променевої хвороби з допомогою вітамінів посилюється, коли було виявлено, що введення подібних сполук може послабити протікання променевої хвороби в людини і тварин. З'явилась нова можливість хімічного захисту – підвищення загальної радіорезистентності організму від променевого впливу [202].

Згідно біохімічним уявленням, вітаміни, так само як і ферменти, є біокаталізаторами. Майже всі вітаміни являють собою активні групи ферментів (коензими). Коензими разом з білком утворюють ферментну систему, що бере участь в біохімічних процесах.

Недостатність вітаміну в організмі викликає в першу чергу виключення будь-якого біохімічного процесу або його пригнічення. В результаті виникають вторинні процеси, які виражаються в клінічній картині авітамінозу. Через те, що в обміні навіть однієї сполуки приймають участь ряд ферментів, то нестача одного вітаміну викликає зазвичай нестачу іншого. Потім проявляються клінічні симптоми, характерні для декількох авітамінозів. Для більшості вітамінів, що використовуються для профілактики, характерно те, що вони проявляють сприятливу дію тільки при опроміненні тварин сублетальними дозами. При опроміненні ж в абсолютних мінімально летальних дозах профілактична дія цих сполук або слабо виражена, або взагалі не проявляється.

Також характерною ознакою їх дії – здатність проявляти захисну дію тільки при багатократному введенні, нерідко за порівняно великий проміжок часу до опромінення.

Слід відмітити, що фармакодинамічна дія вітамінів не достатньо досліджена. Часто-густо на сьогодні вітаміни призначають без глибокого клініко-експериментального обґрунтування їх використання. В умовах загального інтересу до успіхів вітамінології є небезпека перебільшення загального значення фармакодинамічної дії вітамінів. Необхідно поглиблене клініко-експериментальне вивчення меж використання вітамінів як лікувального засобу, зокрема і за терапії променевої хвороби.

Уявлення про наявність вітамінної недостатності при променевої хвороби за необхідності включати вітамінотерапію в загальний комплекс лікувальних заходів, використовуваних за променевої хвороби, підкріплюються ще й тим, як було виявлено, що за променевої хвороби порушуються процеси всмоктування вітамінів в кишечнику, синтез вітамінів кишковою флорою в опроміненому організмі ссавців також виявляється порушеним. Сульфаніламід та антибіотики за перорального прийому пригнічують цей синтез і тим самим впливають на вітамінне постачання організму [203].

Основне питання, яке виникає при розгляді впливу іонізуючих випромінювань на обмін вітамінів в організмі, полягає в наступному: чи розвивається в опроміненому організмі, визначувана сучасними методами, недостатність вітамінів? Припущення про розвиток вітамінної недостатності в результаті опромінення організму висувались деякими авторами раніше і висловлюються тепер.

Накопичений на сьогодні фактичний матеріал не дозволяє з великою впевненістю вирішити цей спір, проте ряд сторін цього питання вияснений. Деякі автори [204] в різні періоди після разового чи багатократного опромінення рентгенівськими променями не виявили зниження вмісту вітаміну А в печінці навіть у тих морських свинок, в яких розвивалась різка форма променевої хвороби. Протягом опромінення і через 24 год після тотального опромінення

рентгенівськими променями в дозі 3000 р не виявили зниження вітаміну А в печінці опромінених щурів.

Bennett і співр. [205] на фоні підвищеного всмоктування введеного перорального вітаміну А у тотально опромінених рентгенівськими променями в дозі 625 р щурів виявили значні зміни в розподілі вітаміну А по органах. Так, вміст вітаміну А в печінці через 6 і 10 год після введення вітаміну А *per os* був нижчий від норми, а в наднирниках - коливався. Загальний вміст вітаміну А у всій тушці піддослідних тварин був нижчий, ніж у контрольних. Автори допускають можливість порушення всмоктування обміну вітаміну А під впливом опромінення.

Основні проблеми дії іонізуючої радіації на фізіологію травного тракту і на морфологічні зміни органів травної системи за променевої хвороби в ряді праць.

Приймаючи до уваги морфологічні і функціональні порушення травної системи, можна припустити, що всмоктування вітамінів за променевої хвороби може бути також в деякій мірі змінено. Проте є дуже скупі літературні дані відносно всмоктування вітамінів за променевої хвороби. Відомо, що розлад живлення залишає важкий слід в організмі. Цей «залишковий» ефект існує довгий час після ліквідації всіх проявів порушеного живлення. Особливо він схильний давати про себе знати в умовах, коли до організму пред'явлені підвищені вимоги – за стану напруження.

Так, Erschoff, Greenberg [206] показали, що виживання щурів за дії холоду була нижча у тварин, в яких була раніше недостатність вітаміну А, хоча до часу проведення дослідів з впливом холоду ця вітамінна недостатність була ліквідована. Автори вивчали також вплив «залишкового ефекту» дефіциту вітаміну А на виживання молодих щурів, опромінених летальною дозою рентгенівських променів. Після вигодовування протягом 20-22 днів на дієті, без вітаміну А, молоді тварини протягом 14 тижнів отримували повноцінний раціон. Потім вони були піддані загальному опроміненню рентгенівськими променями в дозі 750 р. Середня тривалість життя в контрольній групі дорівнювала $26,3 \pm 3$,

в дослідній – $12,7 \pm 1,7$ днів. Напевно, ослаблення організму в результаті недостатності вітаміну А не було повністю викорінено, що порушило здатність організму молодих тварин протистояти наслідкам опромінення.

Дослідженню впливу окремих вітамінів, полівітамінів і лікарських препаратів, що містять вітаміни, на протікання променевої хвороби присвячено значну кількість робіт [207]. При цьому дослідники керувались декількома точками зору. Згідно однієї із них, вітаміни проявляють сприятливу дію за променевої хвороби. Але щодо дії вітаміну А в цьому плані дуже мало робіт і вони, в основному суперечливі.

За променевих пошкодженнях шкіри, за даними деяких авторів, олія обліпихи завдяки високому вмісту в ній вітамінів В, Е і каротину сприяє очищенню виразок, появі грануляцій та прискоренню процесів рубцювання [208].

Як бачимо з короткого викладу наведених даних, при розгляді питання в якій мірі ефективні вітаміни за променевої хвороби, дослідники прийшли до найбільш суперечливих, а інколи взаємовиключних висновків. Одні рекомендують якийсь окремий вітамін чи групу вітамінів в якості специфічного засобу в терапії променевої хвороби. Інші виявили синергічну з радіацією дію деяких вітамінів та закликають до обережності при їх використанні у випадку променевого ураження. Треті ігнорують значення вітамінів у комплексі засобів, використовуваних для боротьби з променевим синдромом. Для доказу правоти прихильники кожної точки зору наводять свої роботи чи дані інших дослідників, підбираючи їх часто-густо дуже односторонньо. Проте, все ж таки, на основі обговорених досліджень можна констатувати, що висока ефективність застосування за променевого ураження вітамінів з профілактичною і лікувальною метою як фактору замінної терапії доказана і на викликає сумнівів. Про це свідчать всі автори, які вивчали дію вітамінів за променевої хвороби на фоні вітамінної недостатності. Твердження деяких дослідників про значну сприятливу фармакодинамічну дію окремих вітамінів за променевої хвороби на

сьогодні є дискутабельний. Необхідним є подальше вивчення фармакодинамічної дії окремих вітамінів за променевої хвороби.

В цей же час дослідження цих питань набувають особливий інтерес через той факт, що є свідчення про позитивний вплив додаткового введення вітаміну А при лікуванні променевої хвороби та пухлин. Для розроблення науково-обґрунтованих, ефективних методів використання вітаміну А при терапії вказаних патологічних станів необхідне знання тих порушень в обміні ретинолу і його ефірів в слизовій кишечнику, які притаманні цим, наведених вище, патологіям.

В онкологічній літературі відомі матеріали, які свідчать про те, що вітаміни, в тому числі і вітамін А, попереджає виникнення, сповільнюють, інактивують ріст і навіть сприяють регресії злоякісних пухлин, індукованих хімічними канцерогенами. Навпаки А-авітаміноз сприяє виникненню і супроводжує розвиток новоутворень. Так, у дослідях на хом'яках, пухлини в яких викликали аплікаціями диметилбензапірену (ДМБА), було показано, що відсутність вітаміну в раціоні більш ніж у два рази підвищує небезпеку захворювання раком. Подібні результати були отримані на мишах, в яких з допомогою ДМБА викликали пухлинні ураження шкіри – дефіцит вітаміну А сприяв швидкому та вираженому розвитку папіломи [209]. В подальшому, використовуючи різноманітні хімічні канцерогени, вдалось показати, що А-авітамінозна недостатність призводить до частого виникнення пухлин кишечника, легень, тіла матки, сечового міхура. При спостереженнях на людях доказано взаємозв'язок між раком легень і низьким ступенем поглинання вітаміну А організмом, вказується на доцільність застосування вітаміну А з метою профілактики новоутворень. У зв'язку з цим цікаво відмітити, що в людей з бронхогенними пухлинами рівень вітаміну А в плазмі чітко знижений, що не спостерігається при захворюваннях бронхів непухлинної етіології. У хворих злоякісними пухлинами стравоходу і шлунку вміст вітаміну А в крові також знижений [210].

При аналізі причин, що лежать в основі зниження протипухлинної резистентності організму за А-авітамінозу, слід мати на увазі декілька основних моментів. По-перше, сам по собі дефіцит вітаміну А викликає різке зниження структури епітеліальних тканин – епітелій дихальної системи, шлунково-кишкового і уrogenітального тракту перетворюється в кератиновий лускатий епітелій. Ще виразніші порушення спостерігаються в шкірі. Був проведений порівняльний аналіз змін, що виникли в епітелії трахеї хом'яків, яким закапували бензапірен (БП), і тварин, що знаходились на дієті з дефіцитом вітаміну А [211]. Методами світлової мікроскопії було показано, що обидві ці взаємодії, відмінні одна від одної, викликають ідентичні порушення в системі епітеліальної тканини. По-друге, А-авітамінна недостатність несприятливо впливає на імунну систему, якій за сучасними поглядами, належить провідна роль в процесі несприйнятливості організму до пухлин [212]. В теперішній час експериментально і клінічно повністю доведена провідна захисна роль Т-лімфоцитів в реакціях антибластомної резистентності. Важлива роль в цьому плані відводиться також мікрофагам.

Питання про ступінь участі В-лімфоцитів у протипухлинному імунитеті до кінця не вияснений.

Недостатність вітаміну А в раціоні веде до виразних змін в лімфоїдних органах. Згідно різним літературним даним, дефіцит вітаміну А викликає зменшення розмірів і маси виличкової залози, селезінки, фабрипієвої сумки, гіплоплазію лімфоїдної тканини, атрофію селезінки та тимусу. Природно, цим грубим змінам, що реєструються мікроскопічно, відповідають значні морфологічні порушення структури лімфоїдних органів. А-вітамінна недостатність викликає послаблення реакцій синтезу нуклеїнових кислот: у щурів, залишених вітаміну А, помічена виразна редукція включення міченого тимідину в ДНК тимоцитів і спленоцитів.

Всі ці порушення зачіпають і реакції антитілоутворення. Багаточисельні дослідження вказують на зниження числа антитілоутворюючих клітин селезінки і рівня циркулюючих антитіл до різних антигенів на фоні наявної А-вітаміної

недостатності. Поряд з цим спостерігається помітне зниження фагоцитарної активності макрофагів та ступеня завершення фагоцитозу.

Із наведених матеріалів видно, що недостатність вітаміну А гальмує активність механізмів гуморального і клітинного імунітету, що, природно, не може не впливати негативно на антибластомну резистентність.

Крім порушень в сфері імунітету дефіцит вітаміну А призводить до посилення патогенної дії хімічних канцерогенів. Показано, що при утриманні тварин на дієті, дефіцитній на вітамін А, з ДНК епітелію зв'язується в 4 рази більше кількості БП, ніж у нормі.

Деякими авторами експериментально доведено, що А-гіповітаміноз може сприяти розвитку індукованих новоутворень, а насичення організму вітаміном А може знижувати, а інколи навіть виключати канцерогенну дію БП і деяких інших вуглеводнів. Більш того, достатньо переконливо показаний протипухлинний ефект їжі, збагаченої β -каротином – попередником вітаміну А. Проте як механізм розглядуваного явища, так і місце його реалізації залишаються поки що невідомі. Припускається, що в результаті канцерогенного впливу в клітині можливе утворення двох замкнених циклів з позитивним зворотнім зв'язком, відповідальних за підтримку пухлинного процесу: малого і/або великого (названі умовно) при впливі канцерогенних агентів на дихальні ферменти і тільки великого циклу в випадку, якщо точкою дотику їх служить репресор транскрипції. «Виходом» обох циклів є підвищена концентрація токсичних продуктів вільнорадикального окиснення та, зокрема, пероксидів ліпідів [213]. Вважається, що останні взаємодіють з різними білками, але з точки зору створення «пухлинної» обстановки найнебезпечніша інактивація пероксидами саме дихальних ферментів і білка-репресора.

Послідовність подій в малому циклі така. Інактивація дихальних ферментів екзогенними канцерогенами і ендогенними пероксидами пригнічує дихання клітини що, природно, веде до зменшення кисню в дихальному ланцюзі. В результаті парціальний тиск кисню (pO_2) в такій клітині повинен піднятися і в якійсь мірі зрівнятися з тиском в міжклітинному середовищі. В свою чергу,

падіння перепаду тисків зменшує дифузне поступання кисню в клітину з кровоносних капілярів. За даною схемою ступінь підвищення pO_2 , як і зміна інших перелічених показників, повністю визначається ступенем інгібування тканинного дихання. За даними авторів, для внутріклітинного середовища нормальних клітин тварини характерні низькі значення pO_2 (1-5 мм рт. ст.), зумовлені активністю дихальних ферментів і перепад pO_2 по обидві сторони клітинної мембрани складає декілька десятків мм рт. ст. Такі умови, нормальні для дихання, цілком можуть лімітувати інші процеси в клітині, наприклад, пероксидне окиснення ліпідів. Тому приріст pO_2 в пухлинних клітинах, як наслідок пригнічення дихання і деякого вирівнювання pO_2 всередині і поза нею, повинно виявитись «чутливим» для клітини і достатнім, щоб у випадку тривалого впливу викликати в ній шкідливі, в нормі не передбачені, наслідки.

Таким чином, перевищення pO_2 в клітинах над рівнем норми створює загрозу токсичної дії підвищених концентрацій кисню. Ця дія виражається в тому, що кисень поряд з іншими факторами безпосередньо причетний до підвищення різних, в тому числі пероксидних, вільних радикалів, концентрація яких в інтактних клітинах незначна, та посиленню прямого вільнорадикального окиснення субстрату, особливо ненасичених жирних кислот. При цьому концентрація продуктів окиснення, токсичних для дихальних ферментів, також підвищується. Таким чином цикл замкнувся.

Великий цикл відтворення продуктів переокиснення відрізняється від малого тим, що включає в себе безпосередні процеси інактивації екзогенними канцерогенами та ендогенними пероксидами репресора і часткового розблокування генами. При цьому постулюється синтез в клітині деякого інгібітора дихання, можливо з групи ембріональних антигенів, названий антиоксидантом II типу (АО-II). Ідея генерації пухлиною речовин, подібних АО-II, відома давно. Часто згадується в літературі так званий токсигормон [214], відносно природи якого що мало відомо.

АО-II на відміну від антиоксидантів I типу (АО-I), що взаємодіють з вільними радикалами, знижують концентрацію активних ферментів дихальної

системи. Зробити це він може двома шляхами: або інактивує окремі ферменти з утворенням, наприклад, комплексу типу «АО-II-цитохром», або виконуючи роль репресора продуктів окиснення. Цикл, таким чином, знову замкнувся.

Слід підкреслити, що найбільш характерним і принципово важливим є теоретично передбачений цією моделлю стан в пухлинній клітині, який можна назвати «гіпоксією при гіпероксії».

Наступні покоління пухлинних клітин за розглядуваною схемою також будуть пухлинними, через те, що в них зберігається головна умова підтримки «пухлинного» стану – підвищений внутріклітинний pO_2 , що приводить в кінці кінців, як видно з попереднього, до примусової депресії частини геному. Розблокування останнього, згідно даної моделі, зумовлює наявність цілого ряду рис, не випадково виявлених саме при гіпероксії. Серед них такі, наприклад, як диференціювання і проліферація тканин.

Повертаючись до вітаміну А і його попередника – каротину, необхідно відмітити, в останні роки виявлені важливі функції каротину та каротиноїдів взагалі в клітинах тварин. Зокрема, обговорювалась роль каротиноїдів у внутріклітинному депонуванні кисню. Здатність каротиноїдів акумулювати кисень пов'язують із особливістю їх молекулярної структури – наявністю ланцюга з великого числа ненасичених спряжених подвійних зв'язків. Висока ненасиченість веде до легкого окиснення цих сполук киснем повітря.

У світлі викладеного вище «кисневого» механізму канцерогенезу саме «киснева» функція каротину рослин, напевно, і утвореному з нього вітаміну А є відповідальною за попередження виникнення і гальмування розвитку пухлин в цитованих вище роботах. Виступаючи в ролі акцептора кисню, каротин і вітамін А перешкоджають при канцерогенному впливі утворенню небезпечній внутріклітинній гіпероксії, а при наявності пухлин знижує рівень pO_2 в їх зовнішньому гіпероксійному шарі та ліквідує тим самим токсичну дію кисню.

Наведені вище матеріали про посилення канцерогенезу на фоні існуючої А-вітамінної недостатності сприяла проведенню багатьох експериментальних і деякої кількості клінічних досліджень, які мали за мету в'яснити можливості

використання вітаміну А та його похідних з метою профілактики і терапії пухлин. Проте, перш ніж перейти до викладу наявних на цей рахунок даних, слід відмітити, що в більшості експериментальних робіт, виконаних в цій галузі і останні роки, використані не різні форми вітаміну А, такі як ретинол, ретинілефіри, ретиноєва кислота, але група нових синтетичних похідних вітаміну А, зазвичай званих ароматичними ретиноїдами [215].

Цікаві результати були отримані при моделюванні пухлин трахеї та легень з допомогою різних канцерогенів – використання вітаміну А і його синтетичних аналогів викликало сповільнення і навіть в деяких випадках повне гальмування процесу канцерогенезу. Добрі результати були отримані при використанні 17-цис-ретиноєвої кислоти у профілактиці та терапії пухлин сечового міхура в щурів. В експериментах ретиноїди також ефективно запобігають розвитку бластом молочної залози та шлунку [216].

На моделі хімічного канцерогенезу шкіри було помічено виразне гальмування розвитку папілом і карцином на фоні орального введення тваринам ретиноєвої кислоти. Надалі на цій же моделі показана висока ефективність ряду ароматичних ретиноїдів в профілактиці та терапії пухлин.

З додаванням тваринам в їжу та воду вітаміну А було відзначено його виразний протипухлинний ефект, і на перевитих пухлинах спостерігалось уповільнення росту перевитої меланоми та аденокарциноми. При трансплантації саркоми-45 введення вітаміну А приводило до того, що пухлини у тварин взагалі не розвивались, а карциноми РС-1 в деяких випадках розсмокталися. При лікуванні пухлин циклофосфамідом суттєвого ефекту досягнути не вдалось, проте, додаткове використання вітаміну А забезпечувало в ряді випадків повне одужання. Відзначено таку ж посилену дію циклофосфаміду з допомогою вітаміну А при лікуванні карциноми молочної залози в мишей [217].

Деякі основні моменти привертають увагу за спроби пояснити механізми протипухлинної дії вітаміну А. Одним з них є регулююча участь вітаміну А в процесах клітинної диференціації епітеліальної тканини. В ряді спостережень, виконаних в культурі тканини, було встановлено, що додавання

до культурального середовища вітаміну А попереджає розвиток гіперплазії або анаплазії, що викликана введенням різних канцерогенів. Гіперплазія епітелію простати мишей піддавалась зворотним змінам при введенні вітаміну А. Використання вітаміну А попереджає метаплазію епітелію бронхів з вільчастого до лускового, що виникла під впливом БП [218].

Слід, зате, визнати, що протипухлинний ефект ретинолу та його похідних не можливо звести тільки до впливу на процеси диференціювання епітеліальної тканини, через те, що в цьому випадку неможливо задовільно пояснити ефективність профілактичної та лікувальної дії вітаміну А при бластомах не епітеліального походження. На сьогоднішній час склалась думка, яка поділяється багатьма дослідниками, працюючими в цій галузі, що в основі протипухлинної дії вітаміну А лежить його виражена імуностимулююча дія [219].

Протипухлинна дія вітаміну А деколи стараються пояснити його впливом на плазматичні та субклітинні мембрани, особливо лізосомальні. Справа в тому, що вітамін А проявляє сильну лабілізуючу дію на мембрани лізосом, що сприяє виділенню в них різних ензимів, більшим чином гідролаз. Лізосомальні ферменти мають максимум активності в кислому середовищі. В той же час відомо, що в пухлинних клітинах за високої активності протікаючих в них процесів гідролізу і накопичення через це молочної кислоти, рН нижче, ніж в нормальних клітинах. Тому теоретично існувала надія на те, що є можливим підібрати такі дози вітаміну А, які б викликали значні пошкодження лізосомальних мембран тільки клітин пухлини, які супроводжуються активацією ензимів і в кінці-кінців «самовбивством» клітини. В плані цих припущень інтерес викликають досліди, в яких використання іншого лабілізатора лізосомальних мембран – філіпіна – викликало досить демонстративне гальмування експериментального канцерогенезу [220].

Сучасне лікування хворих з онкологічними захворюваннями передбачає інтенсивне застосування великих доз іонізуючого випромінювання і хіміопрепаратів [221]. Не дивлячись на це, результати одночасного або

послідовного поєднання цих двох антибластичних факторів залишаються в ряді випадків незадовільними.

До однієї із причин виникнення злоякісних пухлин деякі автори відносять вітамінну недостатність. Повноцінне харчування, в тому числі і вітаміни, мають важливе значення для підвищення опірності організму. Дієта, збагачена вітамінами, сприяє збереженню оптимального рівня імунологічної реактивності, покращенню функції лейкопоетичної системи при дії іонізуючої радіації, стабілізує А-вітамінний обмін та знижує жирову інфільтрацію печінки.

Дані багатьох свідчать про підвищення стійкості тваринного організму до кисневого голодування при введенні вітамінів. Вітаміни підвищують обмін речовин за рахунок посилення окисно-відновних процесів і підвищення доставки кисню клітинам тканин, що досягається великою артеріалізацією крові, збільшенням кількості еритроцитів в крові, прискоренням кровообігу, підвищенням напруги кисню в плазмі крові, підвищенням здатності еритроцитів віддавати кисень в плазму крові. Беручи участь в процесах обміну білків, жирів, вуглеводів, мікроелементів та володіючи багатогранною фармакологічною дією, вітаміни впливають на функціональний стан різних органів і систем.

Потреба у вітамінах підвищується за дії на організм несприятливих факторів. При зміні умов життєдіяльності організм відповідає регуляторним змінам обміну речовин, у тому числі і обміну вітамінів. Не є виключенням із цього правила і організм хворих з онкологічними захворюваннями. В ряді робіт наглядно показано, що в організмі пухлиноносія, а також при дії іонізуючої радіації порушується багато вітамінів [222].

Більшість авторів стверджують, що в пухлинному організмі наявний дефіцит вітамінів. Підвищена потреба у вітамінах, обумовлена порушенням синтезу, всмоктування і засвоєння, підвищеним руйнуванням їх в організмі, а також зв'язуванням їх токсичними речовинами [223].

Дефіцит вітамінів хворих з онкологічними захворюваннями посилюється дією здійснюваного променевого лікування. Порушення обміну вітамінів, погіршення їх використання, зниження здатності їх депонування та посилене

виведення підвищують радіочутливість організму і знижують його опірність до рентгенівських променів.

Однією із особливостей дії радіації є відокремлення процесів окиснення і фосфорилювання.

У зв'язку з цим відбувається порушення утворення багатьох коферментів із вітамінів, що викликає глибоке порушення тканинного метаболізму. При дії іонізуючого випромінювання в тваринній клітині змінюється співвідношення активності різних ферментів. Це веде до порушення строго координованої дії ферментів, що відіграють важливу роль в подальшому протіканні радіаційного ураження.

Література з цього питання застосування вітаміну А досить малочисельна і досить суперечлива. Проте на сьогодні ні в кого не викликає сумніву той факт, що променева хвороба супроводжується значним дефіцитом більшості вітамінів, в тому числі вітаміну А.

Роботами багатьох вітчизняних та зарубіжних авторів встановлено, що пухлинна хвороба, дія на організм радіації, і також інтенсивна хіміотерапія супроводжується біохімічними змінами в шлунково-кишковому тракті, зокрема, тонкому кишечнику. Крім цього, дані з процесів гідролізу і синтезу ретинілефірів у самих клітинах епітелію тонкого кишечника практично відсутні.

Таким чином, всі ці факти та міркування послужили для нас основою для постановки досліджень, які мали своїм завданням отримати нові експериментальні дані про вплив дисбалансу вітаміну А, радіації і злоякісного росту на обмін вітаміну А і його форм в тонкому кишечнику тварин.

Таким чином, актуальність цього дослідження визначається мало вивченим та до кінця незрозумілим біохімічним аспектом механізму дії вітаміну А (ретинолу і ретинілефірів) в слизовій оболонці тонкого кишечника і мембранах її клітин в нормі та в умовах різної забезпеченості організму вітаміном А, а також при дії іонізуючої радіації та пухлинного росту.

Мета роботи полягає у вивченні вмісту і обміну ретинолу і ретинілефірів в слизовій оболонці тонкого кишечника в мембранах мікроворсинок її

епітеліальних клітин тварин в нормі, при експериментальних гіпо- і гіпервітамінозах А, а також під впливом іонізуючого опромінення і карциноми Герена.

Для досягнення поставлених цілей необхідно було вирішити наступні завдання:

- вивчити вміст ретинолу і його ефірів в клітинах слизової оболонки тонкого кишечника і їх мембранах, в крові і печінці щурів в нормі, при дефіциті і надлишку вітаміну А;

- дослідити в названих органах і тканинах в умовах гіпо- і гіпервітамінозу А активність ферментів, які здійснюють перетворення ретинілефірів – ретинілпальмітатгідролази (РПГ), ретинілпальмітатсинтетази (РПС) та ретинілацетатгідролази (РАГ);

- вивчити вплив окремої та поєднаної дії рентгенівських променів і дисбалансу вітаміну А на вміст ретинолу і його ефірів в клітинах і мембранах слизової кишечника, а також на активність ретинілпальмітатгідролази і ретинілпальмітатсинтетази;

- дослідити у тварин-пухлиноносіїв вміст вітаміну А і його ефірів в пухлині, в слизовій кишечника, а також активність ферментів обміну ретинілпальмітату в ентероцитах та їх мембранах;

- вияснити характер окремого та поєднаного впливу масивних доз вітаміну А та опромінення на ріст карциноми Герена, вміст в пухлині та клітинах слизової кишечника ретинолу і ретинілпальмітату, на активність відповідних ферментів.

Дослідження проводили на білих безпородних щурах. Всі тварини були поділені на чотири груп, кожна з яких розділена на підгрупи. Початкова маса тварин першої і другої груп складала 45-50 г, третьої – 200-205 г.

Перша група: 1) контрольні, 2) А-гіповітамінозні і 3) А-гіпервітамінозні тварини. До другої групи увійшли: 1) контрольні тварини, 2) контрольні, опромінені, 3) гіповітамінозні, опромінені і 4) А-гіпервітамінозні, опромінені. Третю групу складають наступні тварини: 1) опромінені дозою 600 рентген (р), 2) щурі, опромінені в дозі 600 р, з попереднім введенням вітаміну А (200 000

МО), 3) щурі з перевитою карциномою Герена, 4) тварини з пухлиною Герена , які отримували масивні дози вітаміну А, 5) щурі-пухлиноносії, піддані опроміненню (600 р), 6) щурі-пухлиноносії, опромінені тотально і які отримували попередньо масивні дози вітаміну А. Четверту групу складали тварини із серії контрольних, А-гіпо- і А-гіпервітамінозних тварин, котрим трансплантували карциному Герена.

Тварини першої і другої груп отримували харчову суміш, збалансовану за всіма нутрієнтами, але позбавлену вітаміну А [224]: казеїн – 24%, сахароза – 66%, сольова суміш Осборна-Менделя – 5%, рослинна олія – 3%, холін – (20% в крохмалі) – 1%, водорозчинні вітаміни – 1%, вітамін D – додатково 3 МО на 1 г корму, вітамін Е – 0,6 мг на г корму. Казеїн екстрагували спиртом, потім прогрівали при 105-110°C в струмі сухого повітря протягом 5 днів. Контрольні тварини отримували щоденно перорально по 250 МО олійного розчину вітаміну А-ацетату в 0,1 мл олійного розчину. Всіх тварин , що були під дослідом, періодично зважували.

Гіповітаміноз А досягався позбавленням щурів протягом 30 днів вітаміну А. Це призводило до затримки їх росту та вираженому зниженню вмісту вітаміну А в печінці у порівнянні з контролем, що вказувало на розвиток у тварин явищ гіповітамінозу А, але не досягнутого, однак ступеню повного виснаження резервів вітаміну А в організмі. До кінця дослідження маса їх складала 100-110 г, контрольні важили – 200 г.

Гіпервітаміноз викликали введенням щурам сумарної дози 200 000 МО вітаміну А протягом шести днів досліду. Це призводило до розвитку у них типової картини гіпервітамінозу: різка затримка росту (90-95 г проти 200 г у контролю), порушення стану шерстяного покриву, поява м'язової слабкості, адинамії, геморагії навколо носа та очей.

При проведенні досліджень з поєднаного впливу недостатності або надлишку вітаміну А і опромінення на обмін ретинолу в слизовій кишечника щурів другої групи поділили на три підгрупи і тварин після перших ознак А-гіпо- та А-гіпервітамінозу опромінювали на установці УРС-70К при наступному

режимі: напруга – 50 кВ, сила струму – 12 мА, віддаль до поверхні тварини 25 см при додатковому фільтрі 0,6 мм алюмінію. Тварин опромінювали мінімальною летальною (200 p) і тотальною (600 p) дозами. Опромінення проводили зі сторони черева в циліндрі-пеналі із рентгенівської плівки товщиною не більше 0,3 мм. Через 3 години проводили евтаназію тварин під легким ефірним наркозом та згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1998) та норм біомедичної етики, відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006).

Для вивчення впливу вітаміну А на обмін ретинолу і його ефірів в слизовій кишечника тварин-пухлиноносіїв щурам третьої групи (3,4,5,6 підгрупи) перещеплювали карциному Герена шляхом підшкірного введення в ділянку правого стегна 1мл 20%-ої суспензії подрібненої тканини пухлини у фізіологічному розчині (штам пухлини наданий Інститутом експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України). Після семи днів після трансплантації пухлини тваринам 4 і 6 підгруп третьої групи внутрічеревно протягом шести діб рівномірно вводили сумарно 200 000 МО вітаміну А-ацетату, також як і тваринам із другої підгрупи. Крім цього, 1, 2, 5 і 6 підгрупам тварин із цієї ж групи тварин піддавали тотальному рентгенівському опроміненню (600 p).

В даному випадку вибрали методику одномоментного тотального опромінення з таких міркувань: по-перше, у всіх наших дослідженнях ми використовували саме таку модель гострої променевої хвороби і вважали її найзручнішою і досить адекватною при вивченні поставлених питань. Єдина модель дає нам можливість проводити порівняльну оцінку отриманих результатів на різних рівнях дослідження. По-друге, метою нашого дослідження є вивчення біохімічних показників слизової оболонки тонкого кишечнику та клітинних мембран, тобто, порівняльна оцінка розподілу ретинолу і його ефіру, ферментів що беруть в обміні цих форм вітаміну А. У двох дослідях із цієї серії

у щурів з перевитою пухлиною шляхом тотального опромінення викликали гостру променеви хворобу і вивчали дію масивних доз вітаміну А при цьому вкрай важкому стані піддослідних тварин.

Препарати плазматичних мембран кишечника отримували за методом Forstner і ін. [225] в модифікації [226, 227]. Чистоту ізольованих мембран контролювали з допомогою електронної мікроскопії [228].

В основу методу визначення активності ретинілпальмітатгідролази, ретинілацетгідролази і ретинілпальмітатсинтетази були покладені методи Machadevan і Nir [229, 230] в модифікації. В якості джерела ферментного препарату використовували гомогенат досліджуваних зразків в 0,25 М розчину сахарози. Інкубацію проводили в середовищі з вероналовим буфером (при рН 8,6 – для визначення гідролаз і з рН 6,6 – для синтетази) при 37°C, протягом 30 хвилин.

Розподіл ретинолу, ретинілпальмітату і ретинілацетату проводився з допомогою тонкошарової хроматографії [231].

Кількісне визначення форм вітаміну А проводили двома методами – колориметричним, з допомогою ступеневого фотометра або ФЕК-56М із зеленим світлофільтром і спектрофотометрично на спектрофотометрі СФ-4А, з довжиною хвилі 328 ммк.

Білок визначали за методом Lowry і ін.

Отримані дані були опрацьовані методом варіаційної статистики і оцінені за *t*- критерієм Стьюдента з використанням 5% вірогідності при $P < 0,05$.

Приймаючи до уваги той факт, що при недостатності вітаміну А виникають зміни, в першу чергу, в епітеліальній тканині і оскільки відомо, що кишечнику належить провідна роль в метаболізмі вітаміну А [232,233], нами досліджено кількісний вміст ретинолу і ретинілпальмітату в слизовій оболонці тонкого кишечника і її клітинних мембранах. З табл.1 видно, що вміст ретинолу в слизовій кишечника А-гіповітамінозних тварин складає 20% від контролю, а в гіпервітамінозних підвищується на 77%.

У світлі уявлень про роль вітаміну А в регуляції функціонального стану клітинної і субклітинних мембран (в якості його структурного компоненту) [234] певного значення набувають дослідження, спрямовані на вивчення вмісту вітаміну А і його похідних в цих компонентах клітини.

В мембранах досліджуваних тканин також відбувається зменшення кількості ретинолу у А-гіповітамінозних тварин. Проте, воно менш суттєве, ніж у клітинах слизової, і складає 44% у порівнянні з вихідним рівнем. У випадку гіпервітамінозу в тварин відбувається зворотне явище – кількість ретинолу збільшується у мембранах слизової порівняно з контролем.

Цікаві дані отримані при визначенні ефіру вітаміну А – ретинілпальмітату (див. табл.1).

Таблица 1.

Вплив дисбалансу вітаміну А на вміст ретинолу і ретинілпальмітату в тонкому кишечнику білих щурів (n=6)

Статистичні показники	Слизова оболонка (в мкг/г тканини)			Мембрани клітин (в мкг/г мембран)		
	Контроль	А-гіпо-вітам-з	А-гіпер-вітам-з	Контроль	А-гіпо-вітам-з	А-гіпер-вітам-з
Р е т и н о л						
М	9,032	1,823	16,41	2,063	0,806	12,61
±m	1,1	0,2	1,6	0,2	0,2	2,1
Р е т и н і л п а л ь м і т а т						
М	1,308	5,308	8,100	0,509	1,263	2,925
±m	0,1	0,4	1,2	0,08	0,2	0,1

(Примітка: Всі дані статистично вірогідні $P < 0,02-0,01$)

Виявилось, що кількість його зростає у А-гіповітамінозних щурів проти контролю в 3,8 рази, а у гіпервітамінозних – 6,2 рази. Таку ж закономірність ми

спостерігали і в мембранах клітин слизової цих же ж тварин . Відбувається різке збільшення ретинілпальмітату в мембранах гіпо- і гіпервітамінозних тварин.

Відомо, що вітамін А із тонкого кишечника транспортується в організмі і в печінку, в якій він депонується у вигляді ефіру – ретинілпальмітату. В ході наших досліджень ми виявили, що в печінці А-гіповітамінозних тварин кількість ретинолу різко знижується і складає приблизно 20%, а в гіпервітамінозних підвищується, досягаючи 200% проти контролю (табл. 2).

Таблиця 2.

Вміст різних форм вітаміну А в печінці і крові тварин при дисбалансі вітаміну

А (n=6)

Статистичні показники	Ретинол			Ретинілпальмітат		
	Конт-роль	А-гіпо-вітам-з	А-гіпер-вітам-з	Конт-роль	А-гіпо-вітам-з	А-гіпер-вітам-з
П е ч і н к а (в мкг/г тканини)						
М	32,82	6,78	64,25	46,25	15,36	785,42
±m	2,1	0,9	8,1	7,5	0,9	40,2
К р о в (в мкг%)						
М	12,24	2,25	40,63	3,63	1,85	70,62
±m	1,6	0,08	4,2	0,2	0,02	8,5

(Примітка: Всі відмінності між кількістю ретинолу і ефіру в контролі і досліді статистично вірогідні $P < 0,001$)

Із цієї ж таблиці видно, що в крові вітамін А-дефіцитних тварин відбувається зменшення кількості ретинолу на 82% і ретинілпальмітату майже на 50%. При введенні тваринам масивних доз вітаміну А різко збільшується ефірна форма ретинолу майже в 20 разів, а спиртової – в 3,3 рази. В цих умовах в крові спостерігається переважання ефірної форми вітаміну , тоді, як в нормальних тварин вітамін знаходиться тут переважно в спиртовій формі.

Можливо, що ці зміни у вмісті ретинолу і його ефірів в тканинах і органах тварин відіграють певну роль в розвитку метаболічних порушень при А-гіпо та А-гіпервітамінозі і в свою чергу є результатом змін активності ферментних систем обміну вітаміну А. Оскільки попереднім етапом всмоктування вітаміну А є гідролітичне розщеплення ефіру вітаміну А – ретинілпальмітату, яке здійснюється за участі ферментів слизової оболонки тонкого кишечника, то можна припустити, що однією із головних причин порушень цього процесу, що веде до перерозподілу ретинолу і ретинілпальмітату в епітеліоцитах тонкого кишечника і їх мембранах, може виникнути порушення гідролітичного розщеплення і синтезу ретинілпальмітату в тонкому кишечнику. Для перевірки цього припущення ми вивчили ретинілпальмітатгідролазу (РПГ) і ретинілпальмітатсинтетазу (РПС) активність в слизовій оболонці тонкого кишечника щурів і її клітинних мембранах в умовах різного забезпечення тварин вітаміном А. Через те, що в дослідях на тваринах використовувався фармакологічний препарат вітаміну А – ретинілацетат, то ми одночасно вивчали активність ретинілацетатгідролази (РАГ).

Із всіх вивчених тканин і органів – кров, печінка, тонкий кишечник – виражену активність РПГ вдалось виявити лише в слизовій оболонці тонкого кишечника, причому у А-гіповітамінозних тварин вона була нижчою в 3,8 рази, ніж в контрольних. При введенні тваринам масивних доз вітаміну А активність РПГ різко зростала (див. рис. 1). Зниження активності РПГ відбувається і в мембранах клітин слизової в умовах дефіциту вітаміну А і складає майже 70% від контролю. Надлишок вітаміну А в організмі тварин викликає підвищення гідролітичної активності в 1,6 рази порівняно з контролем.

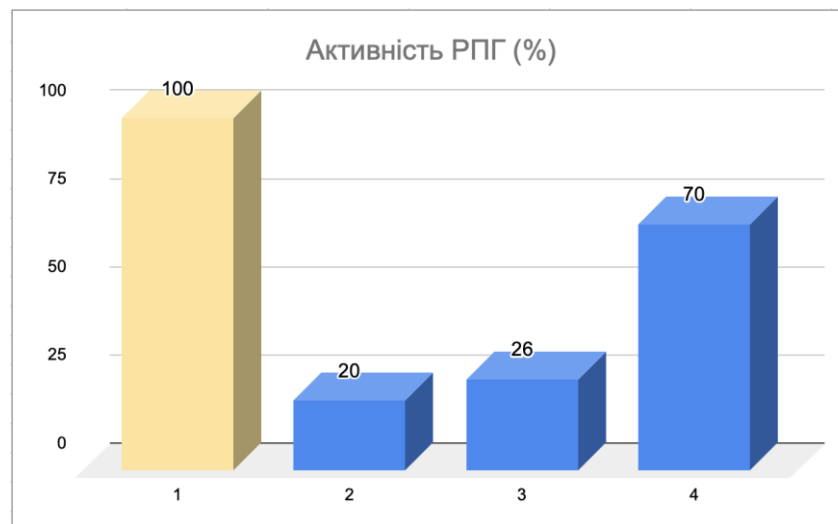


Рисунок 1. Розподіл ретинілпальмітатгідролазної активності (РПГ) в клітинах слизової тонкого кишечника і їх мембранах за А-гіпо та А-гіпервітамінозу тварин. 1 - клітини; мембрани: 2 - контрольні тварини, 3 - гіповітамінозні, 4 - гіпервітамінозні.

В печінці та крові окремих щурів незалежно від ступеня забезпечення їх вітаміном вдалось виявити незначну активність РПГ. Таким чином, виявлена нами певна залежність між кількістю ретинолу, знайденого в слизовій оболонці тонкого кишечника і її клітинних мембранах, і активністю РПГ, полягає в тому, що зниження активності цього ферменту веде до зменшення кількості ретинолу в слизовій і її мембранах.

Навантаження тварин вітаміном А призводить до підвищення активності РПГ, що в свою чергу викликає інтенсивний гідроліз ретинілпальмітату. Звідси, безумовно, впливає, що існує пряма залежність між активністю ферменту гідролізу ефіру ретинолу – РПГ і кількістю спиртової форми вітаміну А в слизовій тонкого кишечника.

Наші дослідження показали, що 22% ретинолу епітеліоцитів локалізовано в мембранах мікрворсинок клітинного епітелію тонкого кишечника контрольних щурів. Мембрани А-гіповітамінозних тварин містять 44%, гіпервітамінозних – 70% ретинолу від усієї кількості в цільному гомогенаті, що значно більше, ніж у контрольних тварин.

Ці дані про відносно високий рівень ретинолу в мембранах А-гіповітамінозних щурів свідчить, мабуть, про те, що при А-гіповітамінозі

ретинол зберігається на близькому до норми рівні в тих компонентах клітини, для функції яких він абсолютно необхідний. Такими компонентами є мембрани. Навпаки, високий абсолютний вміст ретинолу в мембранах А-гіпервітамінозних тварин є згубним для нормального функціонування мембрани. Таку залежність ми спостерігали і в розподілі РПГ активності в мембранах клітин слизової.

Визначення активності РАГ в слизовій кишечника і її мембранах проводили тим самим способом і в тих умовах, що і РПГ. Проведені дослідження показали, що активність ферменту слизової тонкого кишечника А-авітамінозних тварин в 3,5 рази менша активності цього ж ферменту у контрольних щурів (рис. 2). В мембранах клітин слизової не знайдено будь-яких вірогідних змін активності цього ферменту у контрольних і гіповітамінозних тварин. За надлишку вітаміну А у тварин активність РАГ дещо зменшується проти контролю. В мембранах не спостерігається статистично вірогідних змін в активності РАГ. Це говорить про те, що РАГ, мабуть, належить до групи неспецифічних естераз.

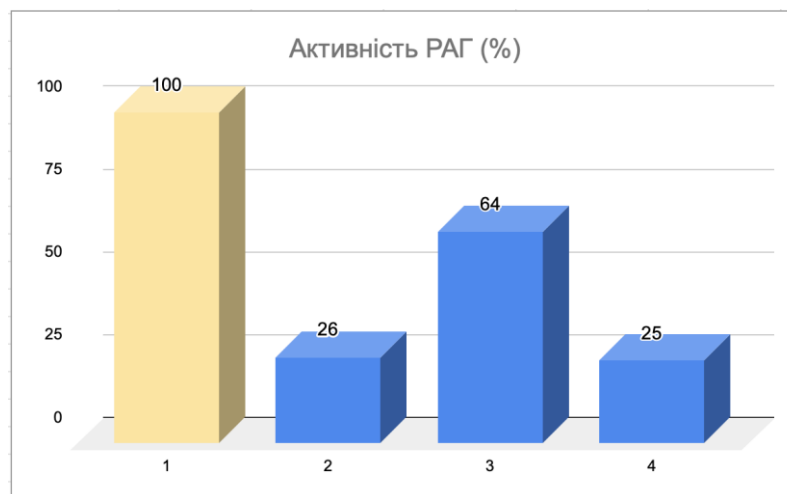


Рисунок 2. Розподіл ретинілацетатгідролазної активності (РАГ) в клітинах слизової тонкого кишечника і їх мембранах за А-гіпо та А-гіпервітамінозу тварин. 1 - клітини; мембрани: 2 - контрольні тварини, 3 - гіповітамінозні, 4 - гіпервітамінозні.

Наступний етап дослідження включав вивчення активності РПС в умовах гіпо - і гіпервітамінозу А.

При дослідженні активності ретинілпальмітатсинтетази виявлено, що активність її змінюється в залежності від умов досліду (рис. 3). В умовах А-гіповітамінозу відбувається різке підвищення активності цього ферменту, що викликає, як слід було чекати, збільшення ефірної форми вітаміну А в слизовій оболонці кишечника і її плазматичних мембранах. Порівняно з контролем у вітамін А-недостатніх тварин підвищується активність РПС в слизовій в 3,9 раз, а в мембранах – в 3,4 рази. У тварин, які отримували високі дози вітаміну А, відбувається підвищення активності РПС всього в 3,3 рази в слизовій, а в мембранах – в 1,5 рази. Таким чином, недостатність вітаміну А різко зсуває активність РПС в сторону її збільшення як у слизовій, так і в мембранах.

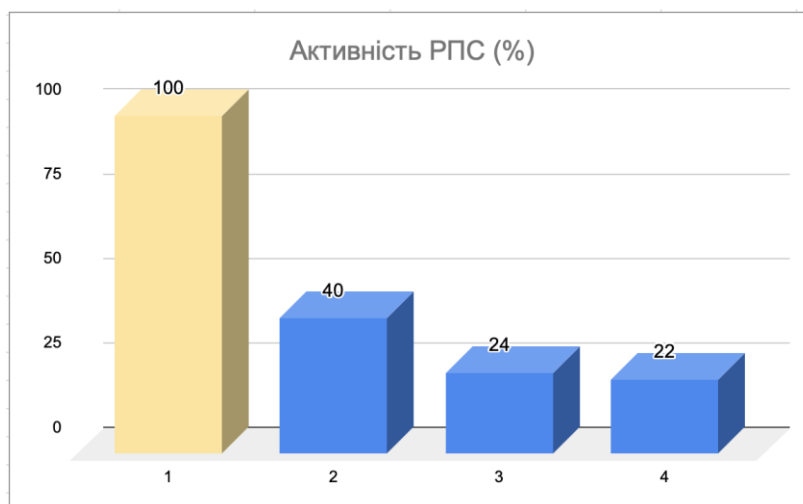


Рисунок 3. Розподіл ретинілпальмітатсинтетазної активності (РПС) в клітинах слизової тонкого кишечника і їх мембранах за А-гіпо та А-гіпервітамінозу тварин. 1 - клітини; мембрани: 2 - контрольні тварини, 3 - гіповітамінозні, 4 - гіпервітамінозні.

Виходячи з результатів даного дослідження, можна зробити висновок, що перерозподіл ретинолу і ретинілпальмітату в клітинних мембранах і слизовій оболонці тонкого кишечника при дисбалансі вітаміну А викликані зміною активності відповідних ферментів, що беруть участь в гідролізі і синтезі ретинілпальмітату. Що стосується печінки, то мобілізація резервів вітаміну А в ній, що пов'язана з гідролітичним розщепленням ретинілпальмітату і

звільненням ретинолу, є однією з вузлових ланок обміну вітаміну А в організмі, що потребує пояснення. Тому відсутність переконливих даних про наявність в печінці РПГ дає основу припускати, що гідроліз ретинілпальмітату здійснюється поза печінкою, так званим «екстрагепатичним шляхом». Не виключено, що інтенсивність гідролітичного розщеплення ретинілпальмітату визначається в кожний даний момент метаболічними потребами організму і ретинол, який звільняється при цьому, не завжди може бути виявлений через швидку утилізацію його в організмі.

Можливо, поява при гіпервітамінозі А в крові великих кількостей ретинілпальмітату, неактивної форми вітаміну А, є адаптацією організму до надлишку вітаміну А і послаблення його токсичних властивостей. В нормальних умовах вміст вітаміну А в крові підтримується на доволі постійному рівні без значних коливань. Зниження концентрації ретинолу в крові при цьому може спостерігатись лише в результаті А-гіповітамінозу. Одним з головних механізмів впливу вітаміну А-недостатності на обмін вітаміну А, очевидно, є порушенням метаболізму білків, що беруть участь в транспорті ретинолу.

Таким чином, як дефіцит, так і надлишок ретинолу змінює метаболічні процеси в організмі тварин подібним чином.

Зміни в обміні ретинолу і його ефірів, виявлені при аліментарному А-авітамінозі, представляли інтерес досліджувати при різних станах організму, які супроводжуються розвитком авітамінозу А, з метою виявлення загальних закономірностей обміну ретинолу і його ефірів при нестачі вітаміну А. Дослідження перетворення ретинолу і ретинілефірів при опроміненні і пухлинному рості має і самостійний інтерес, оскільки в теперішній час є дані про протипроменевому і протипухлинному ефекті введенного вітаміну А.

Як вище було сказано, що в опроміненому організмі розвиваються ознаки недостатності вітаміну А, які викликають деякі в процесах обміну і біосинтезу білків, а також у ферментних системах. Тому дослідження впливу вітаміну А на обмін ретинолу і його ефірів в опроміненому організмі необхідні для розуміння радіопротекторної ролі вітаміну А.

З підвищенням дози опромінення посилюється явище А-гіповітамінозу, що проявляється на зміні вмісту ретинолу і його ефіру в слизовій тонкого кишечника і його плазматичних мембранах. Опромінення тварин, що містяться на вітамін А-недостатній дієті, викликає зниження кількості ретинолу в слизові в 6,6 рази (при дозі 200 р) і майже у 8 разів (при дозі 600). Така ж картина спостерігається і в мембранах ентероцитів. Сумісна дія недостатності вітаміну А та іонізуючої радіації викликає різке підвищення ретинілпальмітату в клітинах слизової оболонки і їх мембранах.

Як показали наші дослідження введення тваринам перед опроміненням масивної дози вітаміну А (200 000 МО) веде до нормалізації вмісту ретинолу і ретинілпальмітату, кількість яких як в епітеліальних клітинах слизової так і в їх мембранах досягає при цих умовах контрольних величин.

Таким чином, можна констатувати, що недостатність вітаміну А в організмі посилюється дією іонізуючої радіації, що свідчить перерозподіл форм вітаміну А в слизовій і мембранах. Слід підкреслити цей факт, що масивні дози вітаміну А в деякій мірі пом'якшують дію іонізуючої радіації на організм. Тим не менш, нами встановлено, що клітинні мембрани слизової оболонки тонкого кишечника порівняно з цільним гомогенатом слизової містить, в основному, спиртову форму вітаміну А – ретинол. Можливо, що йому в основному і належить провідна роль в регуляції стабільності клітинних мембран в умовах променевого ураження клітини.

Беручи до уваги той факт, що в гідролізі ефірів вітаміну А беруть участь ферменти РПГ і РАГ, а в синтезі їх РПС, нами і досліджувалась активність цих ферментів в умовах дії іонізуючої радіації на тваринах, які утримувались на вітамін А-дефіцитній дієті і отримували масивні дози його. Було встановлено, що активність РПГ під дією іонізуючої радіації в А-гіповітамінозних тварин майже в 7,5 рази зменшується порівняно з контролем неопроміненим. В даному випадку доза опромінення складала 200 р. При підвищенні дози опромінення посилюється дія недостатності вітаміну А, що проявляється на активності

гідролази. Відбувається зменшення активності ферменту в 10 разів проти вихідного рівня. В мембранах спостерігали аналогічну картину.

Враховуючи специфічність дії РАГ, ми вважали доцільним провести дослідження цього ферменту за різних доз опромінення. В ході дослідження було виявлено зменшення активності цього ферменту при сумісній дії радіації і вітаміну А-недостатності. Максимальне зменшення активності в слизовій оболонці тонкого кишечника А-гіповітамінозних щурів спостерігали у випадку опромінення тварин дозою 600 р. При введенні масивних доз тваринам, опромінення викликає незначні зміни в активності РАГ в слизовій тонкого кишечника.

Ці дані ще раз говорять про специфічну роль РАГ в гідролізі ретинілу ацетату. Вочевидь, активність РАГ не залежить від забезпеченості організму вітаміном А.

Як видно з вищенаведених даних, посилення А-гіповітамінозу з допомогою опромінення веде до збільшення в слизовій оболонці тонкого кишечника і її плазматичних мембран менш активної форми вітаміну А – ретинілпальмітату. Це явище, як ми вважаємо, напевно, пов'язано з підвищенням активності РПС.

У випадку введення масивних доз вітаміну А відбувається зменшення синтезу ретинілефірів, яке проявляється у зниженні активності РПС в слизовій і її мембранах.

Слід також підкреслити, що оскільки іонізуюче опромінення веде до втрати організмом вітамінів, в тому числі і вітаміну А, то, можливо, при введенні масивних доз його, відбувається деяка компенсація у вмісті цього вітаміну в організмі, що сприятливо впливає на функції тонкого кишечника опромінених тварин і інших систем організму. Можливо, ці обставини і сприяють здійсненню радіопротекторної ролі вітаміну А.

Як показали наші дослідження, масивні дози вітаміну А викликають гальмування розвитку пухлин, що проявляється в зменшенні їх об'єму з $29,5 \pm 2,0$ до $5,7 \pm 1,2$ см³ і ваги $13,7 \pm 1,1$ до $4,8 \pm 0,0$ г. Опромінення тварин з карциномою

Герена викликає також зменшення ваги і об'єму пухлин. При поєднанні опромінення і введені масивних доз вітаміну А відбувається різке зменшення ваги (майже в 6 разів) і об'єму пухлини – в 11 разів.

В результаті досліджень виявлено, що злоякісний ріст впливає на розподіл форм вітаміну А в тонкому кишечнику. За нашими спостереженнями, вітамін А сприяє нормалізації обміну ретинолу і його ефіру в тонкому кишечнику. За нашими спостереженнями, вітамін А сприяє нормалізації обміну ретинолу і його ефіру в тонкому кишечнику тварин-пухлиноносіїв, опромінених дозою 600 р. Відбувається значна зміна в розподілі ретинілефірів і ретинолу в самих пухлинах тварин (табл.3).

Таблиця 3.

Вплив вітаміну А (200 000 МО) та іонізуючого опромінення (600 р) на вміст різних форм вітаміну А в пухлинах щурів (в мкг/г тканини; $M \pm m$; $n=6$)

Умови досліджу	Ретинол	Ретиніл-пальмітат
Контроль (пухлиноносії)	2,677 $\pm$ 0,5	2,358 $\pm$ 0,8
Пухлиноносії+вітамін А	8,160 $\pm$ 1,8	1,270 $\pm$ 0,9
Пухлиноносії+опромінення	1,241 $\pm$ 0,2	3,110 $\pm$ 0,9
Пухлиноносії+вітамін А+опромінен.	5,150 $\pm$ 1,0	4,910 $\pm$ 0,8

Примітка: Дані статистично вірогідні ($P < 0,01-0,001$)

З приводу протипухлинної дії вітаміну А відомо те, що введений в організм пухлиноносія вітамін А переважно локалізується в цій тканині, що швидко проліферується і тут проявляє свій мембранолітичний ефект [235].

При пригніченні росту пухлини, ліквідації потужного джерела проліферації масивними дозами вітаміну А та опроміненням рентгенівськими променями відбувається нормалізація обмінних процесів в органах і тканинах пухлиноносія, в тому числі і слизовій оболонці тонкого кишечника, що

супроводжується посиленням процесу гідролізу та зниженням синтезу ретинілефірів, що схоже для нормальних тварин.

Таким чином, в приведених дослідженнях нам вдалось показати, що недостатність вітаміну А, іонізуюче опромінення і злоякісний ріст проявляють однаковий ефект на процеси гідролізу та синтезу ретинілефірів.

Не викликає сумніву і той факт, що однією із причин перерозподілу різних форм вітаміну А при крайніх формах порушення забезпеченості організму цим вітаміном, це зміна ферментативної активності в процесі метаболізму цих форм. Крім цього накопичення ретинілпалмітату в слизовій кишечника при недостатності вітаміну А в організмі представляє собою цілком ймовірно не поодинокий випадок в його метаболізмі, а відображає загальну закономірність, характерну для обміну вітамінів при їх недостатності [236].

Однією з можливих причин накопичення неактивної форми вітаміну А може бути зменшення кількості білків-переносників, а саме ретинолзв'язуючий білок (РЗБ). Проте, не слід виключати і другу можливість, пов'язану з явищем рециркуляції вітамінів, яке зводиться до виходу їх у просвіт кишечника і створення у вмісті кишечника оптимальних співвідношень для всмоктування і транспорту компонентів їжі [237]. Не виключення також, що накопичення вітаміну А в слизовій, при його нестачі в організмі, можливо, пов'язано з ростом епітеліоцитів, оскільки він необхідний для регенерації і диференціації цих клітин, що швидко ростуть. Напевно, накопичення вітаміну А при його дефіциті носить адаптивний характер. Крім цього, при різному забезпеченні організму вітаміном А, що викликано дієтичними факторами, опроміненням і пухлинним ростом, відбуваються суттєві порушення в співвідношенні спиртової і ефірної форм вітаміну А в слизовій оболонці тонкого кишечника, що супроводжується різкою зміною в активності ферментів, які здійснюють їх перетворення.